

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

**SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL  
DE HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS  
OBSERVACIONAIS**

PORTO ALEGRE

2021

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

**SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Farmacologia e Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Montagner.

PORTO ALEGRE

2021

### CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Sarah Kessler Quadros dos  
Suscetibilidade de Candida spp. isolados da  
cavidade bucal de humanos a antifúngicos - uma revisão  
sistemática de estudos observacionais / Sarah Kessler  
Quadros dos Santos. -- 2021.  
65 f.  
Orientador: Francisco Montagner.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. Resistência Fúngica. 2. Cavidade Bucal. 3.  
Candida albicans. 4. Antifúngicos. I. Montagner,  
Francisco, orient. II. Título.

SARAH KESSLER QUADROS DOS SANTOS

SUSCETIBILIDADE DE *CANDIDA* SPP. ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE  
HUMANOS A ANTIFÚNGICOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS  
OBSERVACIONAIS

Trabalho de Dissertação de Mestrado apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de  
Mestre em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentefria – UFRGS

---

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette – UFRGS

---

Prof. Dr. Vinícius Coelho Carrard - UFRGS

---

Prof. Dr. Francisco Montagner – UFRGS (orientador)

## DEDICATÓRIA

Aprendi com os meus pais que para ser um bom profissional é necessário agir de acordo com os princípios, com a verdade e com a ética. Consolidados esses valores, a determinação, a persistência e o foco são características essenciais, que permitem que os nossos objetivos se concretizem.

O curso de mestrado era um sonho para mim e o modelo familiar sempre me deu base para as certezas em relação ao meu futuro profissional. Por isso, dedico esse trabalho a minha família. O incentivo pode ser muito importante, mas o exemplo de meus pais, certamente, guiou minha intenção de cursar o mestrado e me forneceu força para dar o melhor de mim durante todo o processo.

Ademais, dedico a minha sogra, Marlene Dalla Palma do Nascimento (*in memoriam*), que foi o grande incentivo para a escolha e desenvolvimento do tema. Entendendo a importância do conteúdo dessa dissertação e seu impacto na vida dos pacientes que possuem comorbidades sistêmicas associadas a quadros de candidíase bucal, meu grande objetivo é que esse trabalho possa auxiliar os profissionais a escolherem a melhor terapia medicamentosa, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Meus primeiros agradecimentos são para a pessoa que mais esteve envolvida comigo nesse processo: meu orientador, Prof. Dr. Francisco Montagner. Agradeço por ter me acolhido, por ter embarcado na troca de temas de trabalho e por ter me incluído em tantos projetos importantes que proporcionaram crescimento e amadurecimento. Sua figura é de um professor humano, gentil, muito capaz e responsável. Essas características estão presentes em todos os projetos que se envolve. E isso certamente serviu como grande exemplo para a professora que eu desejo me tornar um dia.

Às professoras Dra. Pauline M. Lang e Dra. Tatiane S. Dal Pizzol que se empenharam muito na execução desse trabalho de dissertação junto conosco.

Aos professores que se dispuseram a compor a banca examinadora do exame de qualificação, que trouxeram apontamentos muito pertinentes para que esse trabalho fosse delineado. Suas observações foram muito importantes para mim! Aproveito para agradecer antecipadamente os professores que estarão na banca no dia da defesa, que certamente terão participação fundamental para a publicação do artigo científico.

Agradeço, também, a todos os professores com os quais pude aprender nas disciplinas que cursei. Meu objetivo era, justamente, aprender além da odontologia, pois sempre vi o paciente como um ser humano que precisa ser cuidado como tal. Orgulho-me muito de ter passado nas disciplinas de cada um de vocês e levar o nome da UFRGS por onde vou.

Aos alunos da graduação, com os quais eu tive o grande privilégio de dividir conhecimento, participar de trabalhos e desenvolver amizade. Aos alunos da pós-graduação do ICBS e da Faculdade de Odontologia, obrigada pela troca e pelas amizades também. Apesar de estarmos distantes fisicamente, foi muito bom compartilhar momentos com vocês.

E por último, mas não menos importante, agradeço muito a minha família, que sempre foi minha base, meu exemplo e meu apoio durante esse processo. Aos meus pais, muito obrigada por estarem presentes desde o início dessa jornada, sem medir esforços para a minha realização profissional. A minha irmã e melhor amiga Hannah, obrigada pela companhia nos dias de estudo e pela ajuda e carinho nos momentos mais difíceis! E ao meu noivo Tobias, que passou por muitas fases ao meu lado durante o curso de mestrado, sempre me incentivando, dando suporte e dividindo a vida comigo. Eu amo muito vocês!

## EPÍGRAFE

*“Substitua a frase “viva cada dia como se fosse o último” por “execute cada ato da sua vida como se fosse o último”. Enquanto a primeira é um convite ao imediatismo, a segunda é um convite à excelência em tudo que você faz”.*

**(Bruno Perini)**

## RESUMO

O objetivo dessa dissertação foi avaliar o perfil de suscetibilidade de *Candida* spp. isolados da cavidade bucal de humanos frente a agentes antifúngicos. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e metanálise. Estudos observacionais que coletaram amostras da cavidade bucal de humanos, isolaram fungos do gênero *Candida* e da espécie *albicans* e realizaram testes de suscetibilidade a agentes antifúngicos foram incluídos. Foram excluídas revisões descritivas de literatura, cartas ao editor, estudos *in situ*, estudos em modelo animal, estudos realizados com dentes extraídos ou com amostras provenientes de próteses removíveis. Além disso, os autores de estudos que não puderam ser lidos na íntegra foram contactados e, na impossibilidade de obtenção do texto completo, foram excluídos. Não foi aplicada restrição de idioma. A busca de dados foi realizada nas bases de dados *MEDLINE* (via motor de busca *PUBMED*), *Embase*, *CINAHL*, *Dentistry and Oral Sciences*, *Central*, *Scopus* e *LILACS*, e em fontes de literatura cinzenta. Foram empregados termos livres e termos indexados (*MESH/TextWord*), de acordo com cada base de dados. A seleção inicial dos artigos ocorreu pelo título, seguido da avaliação do resumo. Aqueles que se apresentaram em condições de inclusão foram lidos na íntegra e os dados, extraídos. As análises foram feitas por dois examinadores independentes, e em caso de dúvidas, um terceiro examinador avaliou os artigos. A análise descritiva de cada estudo foi realizada e os dados, compilados em tabelas. A metanálise foi conduzida para avaliação da resistência aos antifúngicos, desconsiderando as comorbidades sistêmicas. Adicionalmente, realizou-se a metanálise dos grupos com comorbidades sistêmica para desfecho da resistência aos mesmos antifúngicos. As menores taxas de resistência verificadas na análise dos antifúngicos testados, desconsiderando-se as condições sistêmicas, são para anfotericina B, seguido de nistatina, flucitosina e caspofungina. Em contraste, as maiores taxas de resistência foram de miconazol e econazol. Observou-se alto grau de heterogeneidade e baixa resistência, de maneira geral, para todas as avaliações, exceto para o grupo “várias comorbidades associadas”, que apresentou taxas de resistência altas. Conclui-se, portanto, que a maior parte dos fármacos já disponíveis são eficazes no tratamento de lesões bucais causadas por *C. albicans*.

## DESCRITORES

*Candida albicans*. Cavidade bucal. Antifúngicos. Comorbidades sistêmicas. Resistência. Suscetibilidade



## ABSTRACT

This study aimed to assess the susceptibility profile of human oral isolates *Candida* spp. against antifungal agents through a systematic literature review and meta-analysis. Observational studies in which *Candida albicans* strains were collected from humans' oral cavity and tested to their susceptibility tests to antifungal agents were included. Descriptive literature reviews, letters to the editor, *in situ* studies, animal model studies, studies performed with extracted teeth, or samples from removable dentures were excluded. In addition, the authors of studies that could not be thoroughly read were contacted. If it was impossible to obtain the full text, they were excluded. No language restriction was applied. The data search was performed in the MEDLINE (via the PubMed search engine), Embase, CINAHL, Dentistry and Oral Sciences, Central, Scopus, and LILACS databases. The gray literature was revised. Free terms and indexed terms (MESH/TextWord) were used, according to each database. The initial selection of articles took place by title, followed by the evaluation of the abstract. Those who presented themselves in conditions of inclusion were read in full and the data extracted. Two independent examiners performed analyzes, and in case of doubt, a third examiner evaluated the articles. Descriptive analysis of each study was performed, and data was compiled in tables. A meta-analysis was conducted to assess resistance to antifungal agents, disregarding systemic comorbidities. Additionally, a meta-analysis of groups with systemic comorbidities was performed for the outcome of resistance to the same antifungal agents. The lowest resistance rates verified in the analysis of tested antifungal agents, without considering the systemic conditions, were detected for amphotericin B, followed by nystatin, flucytosine, and caspofungin. The highest resistance rates were from miconazole and econazole. There was a high degree of heterogeneity and low resistance, in general, for all assessments, except for the group "several associated comorbidities". Therefore, it is concluded that most of the available drugs are effective in treating oral lesions caused by *C. albicans*.

## DESCRIPTORS

*Candida albicans*. Oral cavity. Antifungals. Systemic comorbidities. Resistance. Susceptibility

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Fatores predisponentes para o desenvolvimento de <i>Candida</i> .....	12
--	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>04</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo Geral .....	13
2.2 Objetivos Específicos .....	13
<b>3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>14</b>
<b>4 ANEXOS</b>	
4.1 Anexo 1 .....	19
4.2 Anexo 2 .....	20

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A cavidade bucal abriga uma microbiota única e abundante, que pode contribuir tanto para a saúde quanto para doença (1). Esse local possui a segunda maior diversidade de microrganismos do corpo humano (após o trato gastrointestinal) e hospeda um complexo ecossistema em função dos diferentes nichos que possui e das mudanças que ocorrem com o tempo (2). A composição da microbiota varia em diferentes locais da cavidade bucal (3). A língua, os dentes, a mucosa, o palato e a gengiva mostraram, através de abordagem de cultura e molecular, abrigar microbiotas distintas (4). Assim, ambientes bucais podem ser heterogêneos nas propriedades físico-químicas e, portanto, hospedar diferentes grupos de bactérias. Kleinberg e Jenkins (5), em 1964, mediram o fluxo salivar e pH em diferentes partes do dente e mostraram diferenças significativas nos valores de pH entre os dentes e entre as superfícies de um mesmo dente, inclusive. Esse estudo mostrou que a cavidade bucal possui múltiplos micronichos onde não apenas o pH, mas também o oxigênio, a temperatura, ou o potencial de oxirredução, entre outros, podem influenciar na colonização dos microrganismos e no risco de doenças (6), (7).

*Candida* spp. representam os patógenos mais comuns causadores de infecções fúngicas e foram associados com o aumento de infecções hospitalares em pacientes imunocomprometidos, severamente doentes e pós-cirúrgicos (8). Dentro do gênero *Candida*, a espécie *albicans* é a mais prevalente na cavidade bucal (9). Esse microrganismo possui capacidade de infectar nichos distintos, devido a fatores de virulência e de aptidão que incluem a transição morfológica entre leveduras e formas hifais, a expressão de adesinas na superfície celular, o trigmotropismo, a formação de biofilmes, a troca fenotípica e a secreção de enzimas hidrolíticas, a rápida adaptação às flutuações no pH ambiental, a flexibilidade metabólica, a fácil aquisição de nutrientes e a boa resposta ao estresse (10), (11), (12).

O sítio primário de *C. albicans* é considerado o dorso da língua. Outros locais, como mucosa e superfícies dentárias cobertas por placas, são colonizados secundariamente (13), (14). As manifestações clínicas da candidíase bucal variam da pseudomembranosa (que é caracterizada por placas brancas na mucosa e vermelhidão generalizada do tecido, através das lesões erosivas e leucoplásicas) à hiperplásica, (caracterizada por alterações crônicas e discretas lesões tipo placa ou nodulares em áreas comissurais). Além dessas, podem surgir alterações

como queilite angular, glossite mediana-romboide e estomatite protética. Devido a danos na superfície da mucosa, os pacientes geralmente se queixam de disgeusia, queimação, sensibilidade e disfagia (15), (16).

A apresentação clínica da candidíase bucal é a de lesões com aspecto cremoso, de coloração branca e que ocorrem em forma de placas ao longo da superfície da mucosa. Se é realizada uma tentativa de raspagem dessa superfície branca, pode ocorrer sangramento. Isso ocorre porque essas placas são pseudomembranas (*Candida*, células epiteliais descamadas, leucócitos, bactérias, queratina, tecido necrótico e detritos líquidos) (17).

### ALTERAÇÕES LOCAIS E SISTÊMICAS RELACIONADAS À CANDIDÍASE

Algumas alterações locais e sistêmicas tornam os pacientes mais propensos ao desenvolvimento de candidíase bucal (16). O uso de próteses removíveis, por exemplo, é um fator local que proporciona ocorrência significativamente maior de candidíase. Essa descoberta levou alguns autores a sugerirem que a estomatite é supostamente induzida por *Candida* (18). Sabe-se que essa doença afeta aproximadamente dois terços dos usuários de próteses removíveis e suas complicações são sangramento, dor e desconforto. Isso inviabiliza o uso da prótese, comprometendo diretamente a saúde e a qualidade de vida desses indivíduos (19), (20).

A hipossalivação é outro fator local predisponente à instalação da candidíase bucal. A saliva é enriquecida com proteínas antimicrobianas que ajudam na limitação da ligação de *C. albicans* ao epitélio bucal, mantendo seu estado comensal (21). Portanto, reduções quantitativas e qualitativas na saliva são fatores comuns para seu desenvolvimento (22). A incidência de hipofunção salivar está aumentando devido ao envelhecimento da população e ao aumento da polifarmácia. Além disso, estados imunológicos enfraquecidos (por exemplo, HIV) e algumas terapias, como quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço, resultam em insulto profundo às glândulas salivares e contribuem para o desenvolvimento dessa patologia (23), (24), (25). A terapia tópica ou sistêmica com corticosteroide também pode predispor ao desenvolvimento de candidíase bucal como consequência da supressão da imunidade celular (25).

A **Figura 1** ilustra os fatores de virulência de *Candida* e os fatores predisponentes do indivíduo.



**Figura 1.** Adaptado de Quindós et al., 2019. “Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs”. (Fonte: Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2019 1 de março; 24 (2): e172-e180).

Pacientes idosos demonstraram ter níveis de atividade significativamente mais baixos de defesas inatas salivares protetoras (26). Além disso, no outro extremo de idade, bebês correm um risco aumentado para o desenvolvimento de candidíase bucal (25), (27).

O uso de antibacterianos de amplo espectro é responsável pela esmagadora maioria dos casos agudos de candidíase bucal. A disbiose pode alterar a flora bucal local, criando um ambiente favorável para a proliferação de *Candida* (25), (28).

*Candida* é a responsável em 96% de 97% dos casos infecção fúngica induzida por quimioterapia para tratamento do câncer. Das mais de 80 espécies desse gênero, *C. albicans* é

a mais comum. Torna-se patógena quando os mecanismos de defesa do hospedeiro são interrompidos por mecanismos citotóxicos, imunossupressores ou mielossupressores (29).

A malignidade é uma das principais comorbidades subjacentes de pacientes com candidemia. Para pacientes com câncer, a candidíase está associada a uma alta taxa de mortalidade, o que resulta em custos substanciais com a saúde e prolongada permanência hospitalar (30), (31). A literatura mostrou que, apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a candidíase em pacientes com neoplasias continua sendo uma doença grave, com taxa de mortalidade de 31 a 68% (29).

Alberth e colaboradores demonstraram, em 2006, que as infecções fúngicas são muito frequentes nas crianças portadoras de câncer, especialmente em paciente com episódios severos de neutropenia. De 45 amostras analisadas durante os episódios de neutropenia, 38 possuíam microrganismos patógenos. *C. albicans* foi detectada em 33 dessas amostras (32).

O transplante de órgãos está associado a diferentes efeitos e a imunossupressão leva ao aumento das taxas de infecção. As infecções por *Candida* são particularmente prevalentes após o transplante de órgãos (33). A candidíase bucal pode predispor esses pacientes à candidíase esofágica, uma forma invasiva e com morbidade significativa (34), (35). Em estudo, Dongari-Bagtzoglou e colaboradores demonstraram que esses pacientes possuem uma prevalência consideravelmente maior a desenvolverem candidíase bucal do que os pacientes pertencentes ao grupo controle e que essa condição é a infecção bucal mais frequente em indivíduos transplantados, com uma prevalência variando entre 7,7% e 46,7% (36).

Alhussaini *et al.* afirmaram que infecções bucais compõem as maiores complicações médicas relacionadas a pacientes dialíticos. Em seu estudo de 2016, identificaram 4 espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*). Dos 56 casos estudados, 22 (40%) foram positivos para *Candida* e aproximadamente 45% desses representavam *C. albicans* (37). Esses resultados foram corroborados em estudos prévios (38).

A candidíase orofaríngea é um dos primeiros sinais clínicos da *AIDS*. Sua incidência é de 50% a 95% dos indivíduos HIV positivos (39). Goulart e colaboradores, em 2018, observaram que *C. albicans* foi a espécie predominante nesse grupo de pacientes, enquanto *C. glabrata* foi a espécie não-*albicans* mais comum. *C. albicans* possui prevalência que varia de 70 a 82,1%. Já *C. glabrata* emergiu como um patógeno significativo, principalmente na mucosa bucal, como um agente co-infectante associado a *C. albicans* ou como uma única espécie isolada em lesões bucais. As infecções orofaríngeas associadas a *C. glabrata* tendem a ser mais

graves e refratárias ao tratamento em comparação com a candidíase causada apenas por *C. albicans* (40).

Pacientes com diabetes *mellitus* são mais suscetíveis a infecções. Acredita-se que, nesses pacientes, os microrganismos encontrem condições favoráveis para a colonização. O gênero *Candida* possui alta densidade de colonização bucal nesses pacientes. Estudos comprovam que a incidência de candidíase bucal é mais comum em pacientes diabéticos do que em não diabéticos (41), (42).

Pode-se citar, também, os estados de desnutrição, má absorção e transtorno alimentar como fatores predisponentes ao surgimento de candidíase bucal. Especificamente, diz-se que uma dieta rica em carboidratos contribui para o seu desenvolvimento. As seguintes deficiências também foram atribuídas a esse risco aumentado: ferro, zinco, magnésio, selênio, ácido fólico e vitaminas (A, B6, B12 e C) (25).

Todos os fatores acima citados são considerados predisponentes para o estabelecimento da candidíase bucal. Achados demonstram que a incidência de *C. albicans* aumenta na medida que o funcionamento do sistema imune decai (16).

## TERAPIA ANTIFÚNGICA PARA A CANDIDÍASE BUCAL

O tratamento da candidíase bucal é baseado em três importantes fatores: diagnóstico correto e precoce, correlação dos fatores predisponentes e/ou doenças subjacentes e administração do antifúngico mais adequado. A promoção de uma boa higiene bucal e o exame bucal periódico são fundamentais para prevenir a infecção e facilitar o tratamento, caso ocorram. A escolha do antifúngico deve levar em consideração o estado imunológico do paciente, as características específicas da candidíase bucal (apresentação clínica, etiologia, suscetibilidade a antifúngicos, localização, disseminação) e as características farmacológicas dos antifúngicos disponíveis (administração, metabolismo, eliminação, interações com outros fármacos e toxicidade) (43).

As classes de antifúngicos incluem: polienos, azóis, alilaminas, flucitosina e equinocandinas (44), (45). Os azóis (por exemplo: fluconazol, voriconazol e posaconazol) e alilaminas (por exemplo: terbinafina) inibem a biossíntese de ergosterol, enquanto os polienos (por exemplo: anfotericina B) ligam-se ao ergosterol na membrana plasmática, onde formam grandes poros que interrompem a função celular. A flucitosina (5-fluorocitosina) inibe o



metabolismo da pirimidina e a síntese de DNA. As equinocandinas (casposfungina, anidulafungina e micafungina), por sua vez, são agentes ativos na parede celular que inibem a biossíntese de  $\beta$ -1,3-D- glucano, um importante componente estrutural da parede celular fúngica (46), (47).

Os antifúngicos mais comumente administrados no tratamento das estomatites protéticas são a anfotericina B, a nistatina, o fluconazol, o cetoconazol, o miconazol, o itraconazol, o clotrimazol e a clorexidina (48).

Dois importantes itens para se considerar no momento do estabelecimento da terapia antifúngica que terão grande influência no sucesso do tratamento são os efeitos adversos e a resistência aos fármacos disponíveis. Alguns antifúngicos possuem altos níveis de toxicidade, especialmente a nível hepático. O cetoconazol, por exemplo, tornou-se o medicamento padrão usado para tratar candidíase e infecções causadas por fungos dimórficos. No entanto, está associado a uma toxicidade hepática significativa (49). Greenblatt *et al.* demonstraram que aproximadamente 1 em 500 pacientes corriam risco de lesão hepática após a administração de cetoconazol (50).

A Resistência a Múltiplas Drogas é outra complicação grave. As espécies de *Candida* desenvolveram uma infinidade de mecanismos para sobreviver à exposição aos antifúngicos e algumas delas incluem uma super expressão ou mutações de genes. Assim, a identificação de *Candida* até o nível das espécies, juntamente com o conhecimento da suscetibilidade/resistência a antifúngicos se torna essencial para o tratamento (51). Para superar a resistência micótica, pode-se lançar mão da associação de fármacos antifúngicos. Além disso, a descoberta de novos medicamentos e o emprego de substâncias naturais pode auxiliar nesse processo (52), (53), (54).

## MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Ao contrário dos ensaios antibacterianos, métodos padronizados para testar os agentes antifúngicos geralmente não estão disponíveis na maioria dos laboratórios microbiológicos. Devido ao aumento das taxas de infecção por fungos em pacientes imunocomprometidos, uma rotina rápida e confiável foi criada a fim de padronizar os métodos para teste de suscetibilidade *in vitro* de substâncias antifúngicas (55).

Atualmente, existem dois padrões para teste de suscetibilidade à microdiluição em caldo (BMD) de *Candida* e fungos filamentosos: os métodos do Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) e os métodos do Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) (56).

O Método de Difusão por Discos consiste na inoculação do fungo, retirado com swab do meio inócuo (0,5 McFarland) e, posteriormente, aplicado em meio de cultura (Ágar Mueller-Hinton, suplementado com 2% glicose e 0,5 µg/ml de azul de metileno). Após esse procedimento, discos contendo antifúngicos são dispostos no mesmo meio. A incubação permanece a 35°C de temperatura. Os resultados são apresentados de acordo com o diâmetro dos halos de inibição, representados no contorno desses discos, geralmente medidos após 24-48 horas, e categorizados de acordo com as tabelas da CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute). O protocolo utilizado para avaliação de leveduras é M27-A3 e para fungos filamentosos é M38-A2 (57).

O *E-Test*® possui alto custo, porém é de fácil execução e fornece a concentração inibitória mínima (CIM). É uma combinação dos métodos de diluição e difusão. Sua leitura é difícil para os compostos azólicos, devido ao fenômeno do “*trailing*” (que consiste em um crescimento fúngico reduzido, mas persistente, acima da CIM para alguns derivados azólicos. Esse crescimento surge nas primeiras 24-48 horas de incubação, criando a impressão, equivocadamente, de que a levedura é suscetível. Posteriormente, torna-se resistente) (58), (59). O método é realizado através da colocação de uma fita, que possui uma concentração crescente do antifúngico, no meio de cultura. Quanto maior a concentração, maior a inibição do fungo. No ponto onde os halos terminam, é onde a CIM ocorre (55).

O método considerado “padrão ouro” é o de Microdiluição em Caldo. Nesse teste, preconiza-se a diluição do antifúngico em caldo (ágar RPMI) em placas. Inicia-se com a preparação do inóculo (CLSI: M27-S4 ou M38-A3) e, após, pipeta-se o fungo nas diferentes concentrações de antifúngicos, dispostos em colunas. A técnica de Macrodiluição em Caldo possui o mesmo protocolo, porém é realizada em tubos (38).

Embora o teste de suscetibilidade *in vitro* seja frequentemente utilizado para selecionar agentes antimicrobianos com probabilidade de serem clinicamente ativos para uma determinada infecção, talvez sua função mais importante seja a detecção de resistência, ou seja, determinar quais agentes não funcionarão (56).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *C. albicans*

A resistência antifúngica pode ser definida como resistência microbiológica ou clínica, ou ainda como uma combinação de ambas. A primeira é a falta de suscetibilidade do microrganismo a um antimicrobiano (60). Ocorre quando o crescimento do organismo patógeno é inibido por uma concentração de agente antimicrobiano superior à faixa observada para cepas de tipo selvagem (56).

A resistência clínica, por sua vez, consiste na situação em que o organismo infectante é inibido por uma concentração de um agente antimicrobiano que está associada a uma alta probabilidade de falha terapêutica. Trata-se de uma infecção persistente, apesar do paciente receber terapia antifúngica adequada (61). Por definição, a resistência está presente quando os isolados não são inibidos pelas concentrações geralmente alcançáveis do agente com esquemas de dosagem normais e/ou quando eles demonstram MICs que caem na faixa onde mecanismos específicos de resistência microbiana são prováveis (56).

Os azóis são amplamente utilizados na terapia antifúngica. Apesar disso, com frequência, apresentam mecanismos de resistência descritos na literatura, são eles: ativação de bombas de efluxo; mutação de gene *ERG-11*; desregulação da expressão de gene *ERG-11* e alteração da via de biossíntese do ergosterol (61), (60).

A ativação das bombas de efluxo é caracterizada pela expulsão do fármaco para fora da célula fúngica. Isso diminui sua concentração intracelular e o resultado é a menor quantidade de fármaco no local de ação (56). Dois sistemas de efluxo estão envolvidos na remoção de azóis do citoplasma: superfamília ATP-Binding Cassette (ABC) e Major Facilitator Superfamily (MFS). A resistência aos azóis ocorre quando há superexpressão desses genes que codificam essas proteínas de transporte (61), (60). Quando se pensa em *C. albicans*, CDR1 e CDR2 são os dois principais genes transportadores ABC envolvidos na resistência aos azóis (60), (62).

A Mutação do Gene *ERG-11* resulta em uma afinidade reduzida ou na incapacidade do fármaco se ligar à enzima lanosterol 14  $\alpha$  -demetilase em leveduras, que é a enzima alvo dos azóis. (60), (56). *C. albicans* é uma levedura e entra nesse processo de mutação ou, até, de superexpressão do gene em questão. A superexpressão causa um aumento na quantidade do alvo e requer mais fármaco antifúngico para a inibição, contribuindo para a resistência. Essa situação caracteriza o terceiro mecanismo de resistência citado acima: A desregulação do gene *ERG-11* (51).

A exposição aos azóis resulta na diminuição do ergosterol da membrana fúngica e no acúmulo do inibidor de crescimento fúngico 14  $\alpha$  -metil-3,6-diol. A mutação no gene *ERG3*

impede o 14  $\alpha$  -metil-3,6-diol da formação do 14  $\alpha$  -metil-fecosterol e acumula precursores que podem substituir o ergosterol celular. Esses dois fatores contribuem para o desenvolvimento da resistência em *Candida* spp. (60), (61).

Todos os mecanismos podem levar à resistência adquirida de espécies de *Candida* a antifúngicos azólicos. Porém, a mais comum é a indução das bombas de efluxo codificadas pelos genes *MDR* ou *CDR* e a aquisição de mutações pontuais no gene que codifica a enzima alvo (*ERG-11*) (56).

O uso disseminado de antifúngicos apresenta graves consequências para a terapêutica devido ao surgimento de cepas resistentes e, portanto, a falhas no tratamento (60). A resistência antifúngica está associada a CIM elevadas, desfechos clínicos mais desfavoráveis e infecções invasivas durante o tratamento antifúngico e a profilaxia.

*Candida albicans* é um microrganismo comensal que reside na cavidade bucal de indivíduos saudáveis. Alguns fatores predisponentes podem acentuar sua proliferação, desenvolvendo quadros patológicos, que debilitam demasiadamente o paciente. Para a instalação da terapêutica adequada, é necessário rastrear as taxas de resistência frente aos antifúngicos disponíveis. Para tanto, o estudo se propõe a verificar, através de revisão sistemática e metanálise, a prevalência de resistência de fungos *Candida albicans* isolados na cavidade bucal frente aos antifúngicos atualmente disponíveis.

## 2 OBJETIVOS

O objetivo do estudo é realizar uma revisão sistemática a respeito da prevalência de resistência em cepas de *Candida albicans* isoladas da cavidade bucal aos antifúngicos.

Os objetivos específicos são:

- a) Determinar grupos de análise quanto a fatores sistêmicos e locais que modulam a infecção e padrões de resistência em cepas de *C. albicans* isoladas da cavidade bucal;
- b) Determinar a influência das comorbidades sistêmicas nas taxas de resistência de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal de humanos;
- c) Determinar quais os testes laboratoriais empregados para a avaliação de resistência de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal (*E-test*®, disco-difusão, micro e macrodiluição, *Sensititre YeastOne* e *FungiTest*);
- d) Determinar as taxas de resistência laboratorial de isolados de *C. albicans* da cavidade bucal a agentes antifúngicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis Basel Switz.* 2016;34(3):260–8.
2. Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. Candida and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *J Dent Res.* maio de 2014;93(5):445–51.
3. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples | *Genome Biology* | Full Text [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2012-13-6-r42>
4. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* novembro de 2005;43(11):5721–32.
5. Kleinberg I, Jenkins GN. The pH of dental plaques in the different areas of the mouth before and after meals and their relationship to the pH and rate of flow of resting saliva. *Arch Oral Biol.* 1º de setembro de 1964;9(5):493–516.
6. Fejerskov O, Nyvad B, Larsen MJ. Human experimental caries models: intra-oral environmental variability. *Adv Dent Res.* julho de 1994;8(2):134–43.
7. Simón-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* julho de 2013;92(7):616–21.
8. Cha R, Sobel JD. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther.* junho de 2004;2(3):357–66.
9. Simões RJ, Fonseca P, Figueiral MH. Infecções por Candida spp na Cavidade Oral. *Odontol Clínico-Científica Online.* março de 2013;12(1):19–22.
10. Mayer FL, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence.* 15 de fevereiro de 2013;4(2):119–28.
11. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am.* março de 2016;30(1):51–83.
12. Wall G, Montelongo-Jauregui D, Vidal Bonifacio B, Lopez-Ribot JL, Uppuluri P. Candida albicans biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.* dezembro de 2019;52:1–6.
13. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of Candida albicans in man. *Arch Oral Biol.* 1980;25(1):1–10.
14. Koc M, Aktas E. Prophylactic Treatment of Mycotic Mucositis in Radiotherapy of Patients with Head and Neck Cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 1º de fevereiro de 2003;33(2):57–60.

15. Samaranayake LP. Superficial oral fungal infections. *Curr Opin Dent.* agosto de 1991;1(4):415–22.
16. Zhang L-W, Fu J-Y, Hua H, Yan Z-M. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* abril de 2016;22(3):185–95.
17. Garber GE. Treatment of oral *Candida* mucositis infections. *Drugs.* maio de 1994;47(5):734–40.
18. Bergendal T, Holmberg K, Nord CE. Yeast colonization in the oral cavity and feces in patients with denture stomatitis. *Acta Odontol Scand.* 1979;37(1):37–45.
19. Avaliação das Condições e Satisfação com as Próteses em Idosos da Região Central do Estado de São Paulo (Brasil) [Internet]. *Periodikos.* [citado 24 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://www.revodontolunesp.com.br/article/5880179b7f8c9d0a098b47fb>
20. BIANCHI CMP de C, BIANCHI HA, TADANO T, de PAULA CR, HOFFMANN-SANTOS HD, LEITE DP, et al. FACTORS RELATED TO ORAL CANDIDIASIS IN ELDERLY USERS AND NON-USERS OF REMOVABLE DENTAL PROSTHESES. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 22 de março de 2016 [citado 11 de junho de 2020];58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804554/>
21. Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate Immunity and Saliva in *Candida albicans*-mediated Oral Diseases. *J Dent Res.* abril de 2016;95(4):365–71.
22. Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* novembro de 2019;15(11):e1008058.
23. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* dezembro de 2017;6(12):2918–31.
24. Khan SA, Fidel PL, Thunayyan AA, Varlotta S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against *C. albicans* in HIV Infected Individuals. *J AIDS Clin Res.* 5 de março de 2013;4(193).
25. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi* [Internet]. 16 de janeiro de 2020 [citado 11 de junho de 2020];6(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151112/>
26. Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with *Candida*-related denture stomatitis. *Exp Gerontol.* setembro de 2012;47(9):741–8.
27. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000. fevereiro de 2009;49:39–59.

28. Tejani S, Sultan A, Stojanov I, Woo S-B. Candidal carriage predicts candidiasis during topical immunosuppressive therapy: a preliminary retrospective cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* outubro de 2016;122(4):448–54.
29. Wu P-F, Liu W-L, Hsieh M-H, Hii I-M, Lee Y-L, Lin Y-T, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of candidemia isolates of non-albicans *Candida* species from cancer patients. *Emerg Microbes Infect.* outubro de 2017;6(10):e87.
30. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* maio de 2006;27(5):359–66.
31. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* dezembro de 1988;148(12):2642–5.
32. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, J Márton I, et al. Significance of oral *Candida* infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res POR.* 2006;12(4):237–41.
33. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* outubro de 2005;56(1):87–99.
34. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* dezembro de 1999;1(4):229–36.
35. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* maio de 2013;18(3):e381–7.
36. Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol.* junho de 2009;24(3):249–54.
37. Alhussaini MS. Prevalence of Bacteria and *Candida* Oral Colonization Infections among Dialyzed Patients. *Biosci Biotechnol Res Asia.* 25 de junho de 2016;13(2):845–57.
38. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* abril de 1992;14(4):875–83.
39. Fidel PL. *Candida*-host interactions in HIV disease: implications for oropharyngeal candidiasis. *Adv Dent Res.* abril de 2011;23(1):45–9.
40. Goulart LS, de Souza WWR, Vieira CA, de Lima JS, de Olinda RA, de Araújo C. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. *Einstein [Internet].* 1º de agosto de 2018 [citado 11 de junho de 2020];16(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080703/>
41. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* setembro de 2014;18(Suppl 1):S81-85.



42. Hedayati MT, Tavakoli M, Zakavi F, Shokohi T, Mofarrah R, Ansari S, et al. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from diabetic patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. agosto de 2018;51(4):542–5.
43. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. março de 2019;24(2):e172–80.
44. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 1998;44:343–500.
45. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorg Med Chem*. 1º de outubro de 2012;20(19):5678–98.
46. Antonovics J, Abbate JL, Baker CH, Daley D, Hood ME, Jenkins CE, et al. Evolution by any other name: antibiotic resistance and avoidance of the E-word. *PLoS Biol*. fevereiro de 2007;5(2):e30.
47. Cowen LE. The evolution of fungal drug resistance: modulating the trajectory from genotype to phenotype. *Nat Rev Microbiol*. março de 2008;6(3):187–98.
48. Martins KV, Gontijo SM de L. Treatment of denture stomatitis: literature review. *Revistas*. 2017;74(3):undefined-undefined.
49. Chang Y-L, Yu S-J, Heitman J, Wellington M, Chen Y-L. New facets of antifungal therapy. Virulence. 7 de novembro de 2016;8(2):222–36.
50. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Liver injury associated with ketoconazole: review of the published evidence. *J Clin Pharmacol*. dezembro de 2014;54(12):1321–9.
51. Ungureanu A, Gaman AE, Turculeanu A, Mitroi M, Drocas AI, Dobritoiu M, et al. Incidence and Antifungal Susceptibility of *Candida Albicans* Infections. *Curr Health Sci J*. junho de 2016;42(2):164–8.
52. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol*. 1º de junho de 2019;57(Supplement\_3):S328–43.
53. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e383–92.
54. Zida A, Bamba S, Yacouba A, Ouedraogo-Traore R, Guiguemdé RT. Anti-*Candida albicans* natural products, sources of new antifungal drugs: A review. *J Mycol Medicale*. março de 2017;27(1):1–19.

55. Silva M do RR, Costa MR, Miranda ATB, Fernandes O de FL, Costa CR, Paula CR de. Evaluation of Etest and macrodilution broth method for antifungal susceptibility testing of *Candida* sp strains isolated from oral cavities of AIDS patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2002;44(3):121–5.
56. Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *Am J Med*. 1º de janeiro de 2012;125(1):S3–13.
57. Diogo HC, Melhem M, Sarpieri A, Pires MC. Avaliação do método de disco-difusão para determinação da eficácia da terbinafina in vitro em agentes de micoses superficiais e subcutâneas. *An Bras Dermatol*. junho de 2010;85(3):324–30.
58. de Souza JH, Bleich A, Tartari C, Loth EA, Sippert EÂ, de R, et al. ISOLADAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS. 2010;4.
59. Coenye T, De Vos M, Vandenbosch D, Nelis H. Factors influencing the trailing endpoint observed in *Candida albicans* susceptibility testing using the CLSI procedure. *Clin Microbiol Infect*. 1º de maio de 2008;14(5):495–7.
60. Fuentefria AM, Pippi B, Lana DFD, Donato KK, Andrade SF de. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Lett Appl Microbiol*. 2018;66(1):2–13.
61. Tobudic S, Kratzer C, Presterl E. Azole-resistant *Candida* spp. – emerging pathogens? *Mycoses*. 2012;55(s1):24–32.
62. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med* [Internet]. 15 de março de 2016 [citado 10 de fevereiro de 2021];3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791369/>

## ANEXO 1 – Documento de Aprovação da COMPESQ-ICBS.

**Sistema Pesquisa - Pesquisador: Francisco Montagner**

---

**Dados Gerais:**

<b>Projeto Nº:</b>	39523	<b>Título:</b>	SUSCETIBILIDADE DE CANDIDA SPP ISOLADOS DA CAVIDADE BUCAL DE HUMANOS A ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS
<b>Área de conhecimento:</b>	Odontologia	<b>Início:</b>	01/08/2020
<b>Situação:</b>	Projeto em Andamento	<b>Previsão de conclusão:</b>	01/12/2021
<b>Origem:</b>	Instituto de Ciências Básicas da Saúde Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica	<b>Projeto Isolado com linha temática:</b> Farmacologia dos Antimicrobianos	
<b>Local de Realização:</b>	não informado		
<b>Não apresenta relação com Patrimônio Genético ou Conhecimento Tradicional Associado.</b>			
<b>Objetivo:</b>	<p>Idioma. A busca de dados foi realizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE, CINAHL, Dentistry and Oral Sciences, CENTRAL, SCOPUS e LILACS, e em fontes de literatura cinzenta. Foram empregados termos livres e termos indexados (MESH/Textword) de acordo com cada base de dados. A seleção inicial dos artigos ocorrerá pelo título, seguido da avaliação do resumo. Aqueles que se apresentarem em condições de inclusão serão lidos na íntegra e os dados, extraídos. As análises serão feitas por dois examinadores independentes, e em caso de dúvidas, um terceiro examinador avaliará os artigos. Será realizada análise descritiva de cada estudo e, se possível, serão conduzidas meta-análises.</p>		

---

**Palavras Chave:**

ANTIFÚNGICOS  
CAVIDADE BUCAL  
FUNGOS  
RESISTÊNCIA

---

**Equipe UFRGS:**

**Nome:** FRANCISCO MONTAGNER  
**Coordenador - Início:** 01/08/2020 **Previsão de término:** 01/12/2021  
**Nome:** Sarah Kessler Quadros dos Santos  
**Ensino: mestrado - Início:** 01/08/2020 **Previsão de término:** 01/12/2021  
**Nome:** TATIANE DA SILVA DAL PIZZOL  
**Pesquisador - Início:** 01/08/2020 **Previsão de término:** 01/12/2021

---

**Equipe Externa:**

**Nome:** Pauline Mastella Lang  
**Instituição:** Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
**Pesquisador desde:** 01/08/2020

---

**Avaliações:**

**Comissão de Pesquisa de Ciências Básicas da Saúde - Aprovado em 15/07/2020** [Clique aqui para visualizar o parecer.](#)

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

**My other records**

*These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.*

ID	Title	Status	Last edited
CRD420208245	Susceptibility of Candida ssp. isolated from human oral cavity - a systematic review of observational studies <i>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</i>	Registered	01/11/2020